

文章编号:1006-4303(2003)04-0456-04

一种简便易行的动态气相吸附技术

许莉勇

(浙江医药职业技术学院, 浙江 宁波 315016)

摘要: 确定固体粉末的物理状态, 非晶态或晶态, 是医药工业界中经常遇到, 而且非常重要的较困难的实际问题。由于晶体和非晶体之间迥然不同的物理性质; 通常而言, 非晶体的化学性质较不稳定, 溶解度较大, 而且在一定的贮存、运输时间内, 受周围环境的影响, 包括温度、湿度, 非晶体可能发生相变而转变成晶体, 从而改变药物的释放特性。由此, 可能改变应有的疗效, 甚至造成严重后果。本文利用动态气相吸附技术(Dynamic Vapor Sorption), 根据样品在不同条件下的吸附/脱附曲线来确定固体样品的物理状态, 为确定固体物质的物理状态提供了一个可行的实验方法。

关键词: 动态气相吸附; 固体状态; 非晶体; 晶体

中图分类号: O657.7

文献标识码: A

~~Easy~~ an easy and primary approach to the determination of the solid state of materials

XU Li-yong

(Zhejiang Vocational Medical College, Ningbo 315016, China)

Abstract: Very often, determination of solid state, amorphous or crystal, is a very important and even difficult issue for pharmaceutical industry. There is huge difference between amorphous and crystals. Amorphous material is generally unstable and soluble. Influences from environmental conditions such as temperature, humidity, phase transition can cause amorphous materials to change into crystals during storage and transportation. Therefore, the release profile of therapeutic agents could be changed, which might change the therapeutic effect of drugs and even result in serious accidents. The purpose of this study is to try to present a technique of "dynamic vapor sorption" to determine the solid state of materials. It will help researchers to apply the technique broadly and more effectively.

Key words: dynamic vapor sorption; solid state; amorphous; crystal

1 方法简介

动态气相吸附技术是确定固体物质的物理相态的一种有效方法。从物质的物理、化学性质上而

收稿日期: 2003-01-18; 修订日期: 2003-04-20

作者简介: 许莉勇(1965—), 女, 浙江宁波人, 副教授。

08868801M



言,具有同一化学分子式但以不同相态形式存在物质,晶体和非晶体,由于其内部物理结构和分子排列方式的不同,对气相的吸附和脱附所表现出曲线是完全不同的,所以利用气相吸附方法来确定物质所处的相态是医药工业界一种较为理想的方法。

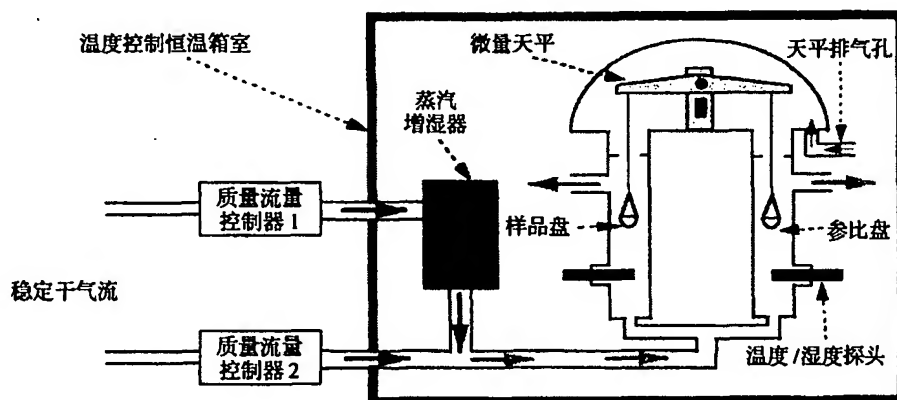
通常对晶体而言,由于其特定的分子排列,对水蒸气或有机物蒸汽的吸附量相当小,而非晶体则不同,通常非晶体物质以较大量地吸附水蒸气,并且在适当的温度、湿度条件下,非晶体可以向晶体转变。近年来,利用动态气相吸附技术来研究固体物质的相态逐渐受到人们的重视,研究医药工业界中常用的赋形剂、乳糖和血氨酸的相态,并探讨该项技术的应用前景。

1.1 实验部分

实验测定样品:制药工业中常用的乳糖(经喷雾干燥加工制成了 Spectrum, USA)和血氨酸(Spectrum, USA)。

1.2 实验仪器

实验所用的仪器为气相吸附仪 DVS-1000, 由 Surface Measurement System Ltd. 公司制造。其工艺流程简图见图 1。



Y 轴标: 质量 (mg) X 轴标: 时间 (min)

图 1 动态气相吸附仪流程图

1.3 仪器操作原理

利用动态气相吸附仪测定样品对蒸汽(本文用水蒸气)吸附,基本上有二种。

动态气相吸附仪的关键部分为精密微量天平,微量天平可测出 0.1×10^{-6} 的质量变化,而且具有良好的测试重复性。为了使测定基线稳定和湿度的精确控制,微量天平被放置在温度可精确控制的恒温室内,恒温室的温度调节范围为 $5 \sim 85^{\circ}\text{C}$,恒温室内所需的湿度可由干气体和饱和蒸气混合的比例来控制,干燥气体和饱和蒸气流量可由二个精密气体流量计来调节。为了保证样品和参照物处于同样温度和湿度环境,在样品盘和参照物盘下方都设有温度和湿度探头。由于微量天平非常精密,对蒸气的吸附和脱附非常敏感(灵敏)。所以,在仪器中设置了干空气冲洗天平触头的装置,以保证基线的稳定。

动态所相吸附仪是一台全自动的由 IBM PC 微处理机控制的设备,实验所测的数据采用 Microsoft Excel 软件来处理,使得数据分析和作图都非常方便。

利用动态气相吸附仪测定蒸气吸附,基本上有二种操作方法,一种称之为逐进式,即在一恒定温度下,预定湿度增加的速度,如可设定恒温室内的湿度从 $0 \sim 90\%$ 相对湿度的速度为 $10\%/h$,同时仪器自动记录样品重量随时间的变化 dm/dt ,在脱附阶段,也可以预先设置湿度下降速度,使恒温室内的相对湿度从 90% 下降至 0 ,同时记录样品重量(减少)随时间的变化,在这种测定条件下,时间内大致了解样品的性状及进一步缩小研究的实验范围,节省时间,一般在测定时,会重复一次

以减少实验操作误差。另一种测定方法被称为脉冲法,即在一定温度下,将样品置于恒定的湿度下,如 90% 相对湿度,同时观察并记录样品之间将达到相平衡。这种测定方法比较准确,但耗时较长,本研究采用此方法。

1.4 实验操作参数

样品重量:约 8~20 mg,取决于样品比重等因素

气体流量:200 cm³/s

温度:25 ℃和 50 ℃(取决于样品)

自动取样时间间隔:20 s

相对湿度控制程序:首先将样品置于相对湿度(RH)较低的水平上 1~2 h(取决于实验具体情况),使测定基线趋于平稳,随后将湿度增加至预设的水平,保持 2~5 h,使吸附相和蒸气相达到二相平衡,达到平衡后,然后再将相对湿度降到起初水平,完成一个实验循环,一般实验可重复一次,以检验其重复性。

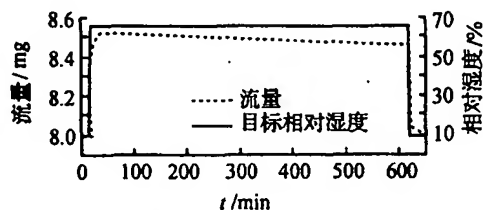
2 实验结果和讨论

图 2 出示了在温度为 25 ℃下,白氨酸样品水蒸气分子的吸附曲线,很明显,在相对湿度为 20%(RH)的条件下以及相对湿度 80%的条件下,样品的重量并未随着时间的变化而变化。这就说明,白氨酸样品并未吸附水蒸气,这与晶体结构的物理性质一致,从二次吸附/脱附的重复实验上来看,结果非常一致。所以基本上可以肯定所测的白氨酸样品为晶体结构。若需进一步研究,可采用 X 光技术测定其晶体的衍射特征,或采用差热分析扫描仪测试其热效应曲线。

喷雾干燥乳糖样品的重复随时间变化曲线如图 3 所示。其实验温度为 25 ℃,样品首先设置于相对湿度为 20%的环境下 3 h,使其基线平稳后,将相对湿度上升至 80%约 6.5 h。如图 3 所示,乳糖样品在相对湿度为 80%的环境下吸附水蒸气分子,从而使样品重量增加了 14%后,达到了平衡。在相对湿度为 80%下降至 20%的脱附阶段,将所吸附的水蒸气分子完全脱附至原样品重,这是一个完全吸附/脱附可逆过程。重复实验得到结果与前完全吻合。吸附曲线在达到平衡后约保持了 3 h 左右,其间也未发生由于可能出现的相变而发生的样品重量发生变化的现象。据此可以判断,此乳糖样品以典型的非晶体状态存在。

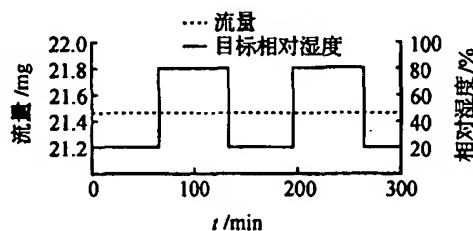
为了进一步研究乳糖样品在一定条件下从非晶体转化为晶体的条件,本研究进行了一系列的实验条件的筛选。图 4 出示了本乳糖样品从非晶体到晶体相变的有关条件。

图 4 出示了在实验温度为 50 ℃,相对湿度为 65%的条件下,乳糖样品的吸附/脱附曲线。从图可知,当相对湿度从 10%上升至 65%时,样品质量由于吸附水蒸气而从 8 mg 上升至最大的约 8.53 mg,随后,在相对湿度为 65%和温度为 50 ℃条件下,样品重量一直随时间下降,这是由于非晶体



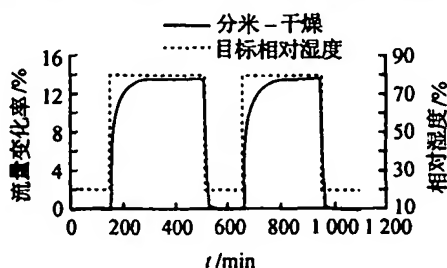
Y 轴标:质量(mg);X 轴标:时间(min)

图 2 白氨酸样品动态吸附特征曲线
($t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$)



Y 轴标:质量变化百分比(%) X 轴标:时间(min)

图 3 乳糖样品吸附/脱附特征曲线
(温度为 25 ℃)



Y 轴标:质量(mg);X 轴标:时间(min)

图 4 非晶体乳糖样品向晶体转化
过程中的水蒸气吸附曲线

样品在一定的能量条件下,如温度和湿度,乳糖分子结构进行了重排。由于分子的严密排列,先前所吸附的水蒸气分子被“挤”出了列阵,而被“挤”出的水分子为保持平衡而向周围水蒸气转移至平衡,从而使样品的重量一直下降。这是一种非常典型的非晶体向晶体结构转变时吸附曲线。由此可以判定,该乳糖样品在 50℃和相对湿度 65%的条件下,可由非晶体结构向晶体结构转变。

结论:本文利用动态气相吸附仪测定了固体物质的相态,并以制药工业中常用的乳糖和白氨酸为例,在不同的条件下测定了其吸附曲线,根据其吸附曲线特征,进一步地确定了样品的物理相态,得到了令人满意的结果。同时,本文还探讨和研究了乳糖从非晶态转变成晶态的有关相变条件,为进一步研究赋形剂与药物分子之间相互作用和药品的贮存条件提供了参考。

参考文献:

- [1] Buckton G, Darcy P. The use of gravimetric studies to assess the degree of crystallinity of predominantly crystalline powder [J]. Int J Pharm, 1995, 123:265-271.
- [2] Ward GH, Schultz RK. Process-induced crystallinity changes in albuterol sulfate and its effect on powder physical stability [J]. Pharm Res, 1995, 12:773-779.
- [3] Stubberud L, Forbes RT. The use of gravimetry for the study of the effect of additive on the moisture-induced recrystallization of amorphous lactose [J]. Int J Pharm, 1998, 163:997-1002.

(责任编辑:翁爱湘)

(上接第 435 页)

3.2 建议

在深基坑开挖等卸荷工程中,我们如果充分考虑到以上卸荷等级和滞留时间的影响,能在开挖的速度和暴露时间上加以控制,将可以合理安排施工进度,充分利用和发挥卸荷土体本身抗剪强度指标的作用,特别是在计算墙前被动土压力时,采用加荷的强度指标计算与使用卸荷的强度指标有着很大的区别,也就是说在此处采用卸荷指标更贴近工程实际,笼统的使用加荷指标进行反算会使得设计的结果与实际工程土体的应力状态和应力路径有很大的出入。

参考文献:

- [1] 胡中雄.土力学与环境土工学[M].上海:同济大学出版社,1997.
- [2] 魏汝龙.软粘土的强度和变形[M].北京:人民交通出版社,1987.
- [3] 潘林有,胡中雄.深基坑卸荷回弹问题的研究[J].岩土工程学报,2002, 124(1): 101-104.

(责任编辑:翁爱湘)